

Aus dem Physiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Atmungseffekte bei intermittierender elektrischer
Reizung der Medulla Oblongata während In- und
Expiration am narkotisierten Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Günter Maneck

aus

Ihme, Kreis Hannover

Mainz 1979

Aus dem Physiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Atmungseffekte bei intermittierender elektrischer
Reizung der Medulla Oblongata während In- und
Expiration am narkotisierten Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Günter Maneck

aus

Ihme, Kreis Hannover

Mainz 1979

Tag der mündlichen Prüfung:
12. Dezember 1979



Dekan :	Professor Dr. H. Leithoff
1. Gutachter :	Professor Dr. M. Fallert
2. Gutachter :	Professor Dr. O. Harth

Mein ganz besonderer Dank gilt :

Herrn Prof. Dr. R. von BAUMGARTEN für die Überlassung des Arbeitsplatzes;

Herrn Prof. Dr. M. FALLERT für die hervorragende Betreuung während der Durchführung der Arbeit;

den Herren Dr. K. BRODDA und U. WELLNER für die Programmierung in Fortran und Durchführung der Berechnungen;

Herrn Dr. SCHEIDT vom Institut für Med. Statistik und Dokumentation für die Durchsicht der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich allen, die mir bei der Durchführung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND THEMATIK	1
2. VERSUCHSPLAN UND METHODIK	6
2.1 Versuchstiere	6
2.2 Reiz- und Registriervorrichtung	7
2.3 Präparationsvorgang	7
2.4 Durchführung der intrabulbären elektrischen Reizung	9
2.5 Auswertung	11
3. ERGEBNISSE	16
3.1 Inspiratorische Hemmung und Rebound, hervorgerufen durch intrabulbäre elektrische Reizung während <u>Inspiration</u> . Zunehmende Reizverzögerung nach Phasenbeginn.	16
3.2 Inspiratorische Zuckungen, hervorgerufen durch intrabulbäre elektrische Reizung während <u>Expiration</u> . Zunehmende Reizverzögerung nach Phasenbeginn.	23
3.3 Bestehenbleiben der durch intrabulbäre elektrische Reizung während <u>Expiration</u> hervorgerufenen inspiratorischen Zuckungen im Zustand anhaltender Lungenblähung.	29
3.4 Bestehenbleiben der durch intrabulbäre elektrische Reizung während <u>Expiration</u> hervorgerufenen inspiratorischen Zuckungen im Zustand von anhaltendem Lungenkollaps.	32
3.5 Die Abhängigkeit der Atmungseffekte von der Dauer der Reizserien bei intrabulbärer elektrischer Reizung während <u>Expiration</u> .	35
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	42
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. LITERATUR	49

1. EINLEITUNG UND THEMATIK

Etwa seit der Mitte des letzten Jahrhunderts war man bemüht, das Atemzentrum im Gehirn mittels Tierexperimenten zu finden. 1923 setzte LUMSDEN (18, 19) bei der Katze von rostral nach kaudal fortschreitend Querschnitte durch den hinteren Hirnstamm. Er stellte fest, daß ein Schnitt durch den vorderen Ponsbereich erstmals die Atemfunktion veränderte. Nach Abtrennung der vorderen Ponskante stellte sich ein apneustischer Atmungstyp mit langen, tiefen Inspirationen ein, welche nur von kurzen Expirationen unterbrochen wurden. Querschnitte durch die Mitte des Pons führten zu Wiederauftreten einer regelmäßigen Atmung. Nach Schnittlegung zwischen Pons und Medulla oblongata wurde die Atmung immer insuffizienter und schließlich ganz eingestellt. Die Schule von WYSS (26) wendete die feinere Technik der scharf abgegrenzten Hochfrequenzkoagulation an. Es wurde gezeigt, daß beim Kaninchen die beidseitige Zerstörung eines relativ kleinen Gebietes in der *Formatio reticularis* auf Höhe des Hinterrandes des vierten Ventrikels - also eines mitten in der Medulla oblongata gelegenen Areals - zum schlagartigen und irreversiblen Atemstillstand in Expirationsstellung führte. Dieses Gebiet wurde deshalb als das "primäre, impulsgebende inspiratorische Atemzentrum" angesehen. Obwohl die histologischen und anatomischen Verhältnisse schon recht gut bekannt sind, sind die in der Medulla oblongata ablaufenden physiologischen Vorgänge, auf denen die lebensnotwendige rhythmische Tätigkeit des Atemzentrums beruht, noch weitgehend unerforscht.

Eine weitere erfolgversprechende Methode zur Untersuchung der funktionellen Organisation respiratorisch tätiger Zentren ist die Anwendung von elektrischen Testreizen in den bulbären Strukturen und die Beobachtung von darauffolgenden Veränderungen des spontanen Atmungsvorganges. Da in der vorliegenden Arbeit solche Reize experi-

mentell angewendet wurden, seien im folgenden Text einige solcher Reizeffekte aus der Literatur beschrieben und deren Deutung skizziert. Es wurde nach Reizung während Inspiration und während Expiration unterschieden.

Mit einfacher Reizung durch Kondensatorentladung der Vagusafferenzen bei Katzen während der Inspiration erreichte WYSS (26) kurze expiratorische Zuckungen. RIJLANT (23, 24, 25) reizte mit wiederholten Impulsen von geringer Intensität und fand bei Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden, daß jeder Reiz nach einer kurzen Latenz eine Hemmung der Zwerchfellaktivität auslöste. BOYD und MAASKE (3) reizten vagale Lungenafferenzen bei Hunden mit elektrischen Serien von 80 Impulsen pro Sekunde, die mit Inspirationsbeginn ausgelöst wurden. Bei einer Reizseriendauer von 0,31 bis 0,39 Sekunden wurden die Inspirationen von einer schnellen, unvollständigen expiratorischen Zuckung unterbrochen. Danach setzte sich die inspiratorische Phase fort und wurde vollständig beendet. Serien von mehr als 0,45 Sekunden Dauer brachen die Inspirationen vorzeitig ab; die darauffolgende Expiration war ebenfalls verkürzt. WYSS (27) beobachtete ähnliche Vorgänge bei Anwendung von Reizserien von 120 bis 200 Impulsen pro Sekunde. Er beschrieb die der Expiration folgende Wiederaufnahme der inspiratorischen Aktivität als "inspiratorischen Nacheffekt eines jeden Reizes". Weiterhin erhielten LARRABEE und HODES (17) eine merkliche Verlängerung der Inspiration, wenn durch sehr kurze Reizserien vorübergehende Hemmungen hervorgerufen worden waren. FALLERT (11) reizte die Medulla oblongata während der Inspiration und erreichte nach kurzer Latenz eine vorübergehende Hemmung und anschließend einen Rebound. Schwache Effekte traten im ersten Drittel der Periode auf, im zweiten Drittel wurden sie deutlicher. Während des letzten Drittels gegebene Reize beendeten die Inspirationen vorzeitig (FALLERT, 10).

Bei Reizung vagaler Lungenafferenzen mit einfacher Kondensator-entladung an Katzen während Expiration beobachtete WYSS (26) eine inspiratorische Zuckung. Intermittierende Reizung beim Kaninchen (WYSS, 27) führte zu einer Verkürzung der Expiration, einem Anstieg der Inspirationsendlage und zu einer Beschleunigung der Atemfrequenz. Die Reizserien hatten 10 Impulse pro Sekunde; über die Länge der Serien gibt es leider keine Angabe.

RIJLANT (23, 24) beobachtete bei Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden, daß zu Beginn und zum Ende der Expirationen jeder Reiz nach 9 bis 15 msec Verzögerung einen inspiratorischen Effekt von 5 bis 20 msec Dauer bewirkte. FALLERT (10, 11) fand bei Reizung während Expiration, daß die Effekte hauptsächlich von der Größe des inspiratorischen Resttonus des Zwerchfells in der Expiration abhingen. Im Falle eines geringen Resttonus kam es zu einer inspiratorischen Zuckung, während bei relativ starker Restaktivität die Reize dazu neigten, Hemmungen zu erzeugen. Kurze Pulssalven zeigten indessen auch dann eine starke Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Reizgebung, wenn sie nicht auf die Vagusnerven, sondern direkt in die bulbäre Formatio reticularis gegeben wurden. KNOX (15) veränderte an Katzen den Lungenblähungszustand durch Applikation von dosierten Luftdruckstößen. Überdruck während der ersten 70% der Expirationsdauer führte zu einer Verlängerung dieser Phase, während die restlichen 30% nicht beeinflußt werden konnten. Unterdruckversuche während der ersten 85% der Expiration vorgenommen, ergaben eine Verkürzung dieser Phase; die letzten 15% waren wiederum nicht einflußbar. In anderen Versuchen wurden die vorangegangenen Inspirationen durch einen kurzen Überdruckstoß abgebrochen. Die sich anschließenden Expirationen waren ebenfalls verkürzt, jedoch war die Phase der Unbeeinflußbarkeit prozentual gleich lang geblieben.

Die Ergebnisse sowohl von elektrischer Reizung an der Oberfläche der Medulla oblongata, als auch von stoßartigen Änderungen des Lungenvolumens zeigen, daß die Effekte in ihrer Richtung entgegengesetzt sind, wenn die Reize entweder während In- oder während Expiration gegeben werden. Die Resultate hängen zusätzlich von dem Augenblick des Reizeinsatzes innerhalb einer respiratorischen Phase ab.

Deshalb erschien es von Interesse, die Änderung der Atemfrequenz und der Atemtiefe sowie der Länge von Inspiration und von Expiration anhand des Pneumogramms zu untersuchen, während der Reizeinsatz systematisch in zeitlich kleinen Schritten durch einen kompletten Atemzyklus bewegt wurde. Da Reizsalven, die eine Länge von 150 bis 200 msec überschritten, und Pulse, die eine gewisse Stromstärke überschritten, die Inspirationen verkürzten, mußten knapp unterschwellige Reize bzw. Reizsalven angewendet werden. Die oben erwähnte Abhängigkeit des Effektes expiratorischer Reize von dem inspiratorischen Resttonus des Zwerchfells warf die Frage auf, ob der Reizeffekt unter dem Einfluß von erhöhtem oder verringertem Lungenvolumen noch der gleiche sein würde. Da schon PITTS (22) und MAGOUN und BEATON (20) mit Dauerreizung der dorsalen Anteile der *Formatio reticularis* von 240 und 300 Impulsen pro Sekunde deutliche expiratorische Effekte an Katzen erreichten, war es von vornherein zu erwarten, daß der inspiratorische Effekt von kurzen, hochfrequenten Reizserien, die während der Expiration angewendet wurden, sich schließlich in einen expiratorischen Effekt umwandeln würde, wenn die Reizserien fortschreitend in Richtung einer Dauerreizung verlängert würden.

Es stand zu erwarten, daß bei Reizung der Halsvagi mit definierten Einzelpulsen (Leitungsstrecke 50 mm) aufgrund der unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeit einzelner Fasern bzw. Faserarten

(WYSS, 27) die Erregungen mit einer zeitlichen Dispersion in der Medulla oblongata eintreffen. Im Gegensatz hierzu erfolgt eine Erregung sämtlicher um eine zentrale Reizelektrode gelegene Gebiete praktisch zum selben Zeitpunkt. Hieraus ergibt sich, daß im ersten Fall mit einem protrahierten, aber in jedem Zeitpunkt eher schwachen Effekt, im zweiten Fall hingegen mit einem kürzeren, aber wegen der Gleichzeitigkeit, mit welcher die Erregung viele Elemente der *Formatio reticularis* erfaßt, in jedem Zeitpunkt stärkeren Effekt zu rechnen war. Um indessen möglichst deutliche Effekte zu erhalten, wurde in der vorliegenden Arbeit die zentrale Reiztechnik angewendet.

2. VERSUCHSPLANUNG UND METHODIK

Die Effekte von intrabulbärer elektrischer Reizung während Inspiration sollten durch systematische Reizungen zu immer späteren Zeitpunkten dieser Phase untersucht werden.

Die von verschiedenen Autoren erwähnte inspiratorische Zuckung bei Reizungen während Expiration sollte durch systematische intrabulbäre elektrische Reizungen hervorgerufen werden. Hierbei sollte zusätzlich der Einfluß von verändertem Lungenvolumen auf die Effekte der Reizungen während der Expirationsphase beobachtet werden.

Die bei Stimulation mit langen Reizserien während der Expiration aufgetretenen expiratorischen Effekte sollten durch kontinuierliche Verlängerungen der Reizserien genauer analysiert werden.

2.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden an insgesamt 21 Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 2,4 und 3,6 kg durchgeführt. Es wurden Kaninchen gewählt, weil sie relativ leicht zu beschaffen, im Unterhalt billig und in größerer Anzahl von einem Stamm zu züchten sind. Sie sind gegen den operativen Eingriff sehr widerstandsfähig, leicht zu narkotisieren und nicht zu klein.

Im Tierversuch kann die Narkosetiefe mit einfachen Mitteln nur angenähert bestimmt werden. Deshalb wurde anfangs stets die Narkose im gleichen Gewichtsverhältnis (1,1 g Urethan / kg Körpergewicht) bei jedem Tier eingeleitet. Hierbei war die Narkose für die meisten Tiere genügend tief. In einigen Fällen mußten nach Bedarf geringe Mengen Urethan nachgespritzt werden, um Zuckungen und Bewegungen während des Versuches zu unterdrücken.

2.2 Reiz- und Registriervorrichtung

Eine Versuchsanordnung mußte geschaffen werden, mit deren Hilfe es möglich war, intrabulbare elektrische Reize zu jedem gewünschten Zeitpunkt während In- bzw. Expiration zu applizieren. Die bulbare Reizung wurde mit einem Gerät getriggert, das Impulse zu jedem gewünschten Moment der Inspirations- bzw. Expirationsphase lieferte (FALLERT und CORINTH, 12). Das verstärkte Trachea-Druck-Signal triggerte ein DEVICE-Digitimer-Reizgerät Typ 3290, das seinerseits einen Gated-Pulse-Generator Typ 2521 und ein isoliertes Reizgerät Typ 2533 steuerte. Zur Messung des Trachealdrucks und des Lungenvolumens wurde die Trachea des Versuchstieres mit einem STAT-HAM-Transducer und zur Aufzeichnung des Spirogramms mit einem speziell entwickelten Spirometer verbunden, das es erlaubte, respiratorische Vorgänge auf der Grundlage von verändertem Lungenvolumen zu messen. Die Zwerchfellaktivität wurde mit Hilfe einer koaxialen Nadelelektrode abgeleitet. Die Aufzeichnung jeweils von Reizmarke, Zwerchfellmyogramm, Lungenvolumen und Trachealdruck wurden graphisch auf einem SCHWARZER-Physiopolygraph-5-Kanal-Schreiber registriert. Die schematische Versuchsanordnung ist in Abb. 1 dargestellt.

2.3 Präparationsvorgang

Das für den jeweiligen Versuchstag vorgesehene Versuchstier wurde morgens durch 1,1 g Urethan pro kg Körpergewicht, intraperitoneal injiziert, narkotisiert. Bei der Auswahl des Versuchstieres wurden abwechselnd verschiedene Größen ausgesucht, um die biologische Streuung zu erfassen. Nach Prüfung der Narkosetiefe (Pfotenkneifreflex, Nichtwiederaufrichten aus der Rückenlage) wurde das Tier in ein speziell entwickeltes Operationsgestell möglichst unbeweglich eingespannt.

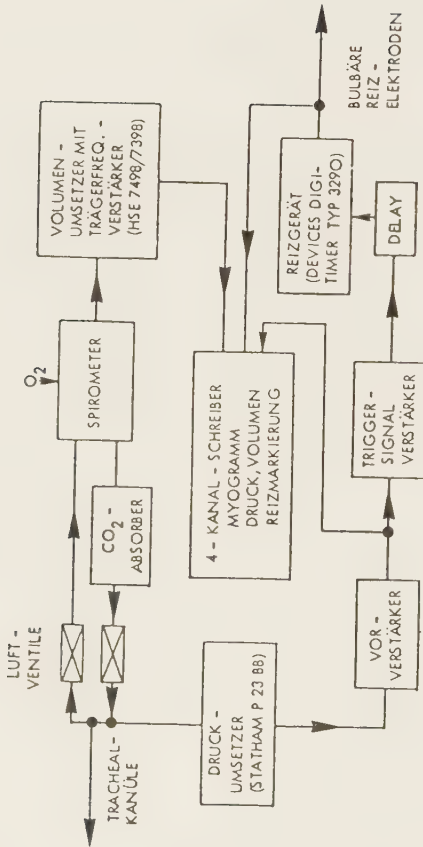


Abb. 1 : Schematische Versuchsanordnung

Die Trachea wurde kanüliert und die Kanüle mit einem STATHAM-Transducer verbunden. Die Bauchhöhle wurde parallel zum Rippenbogen geöffnet. Vom rechten, antero-lateralen Quadranten des Zwerchfells wurde das Elektromyogramm mit Hilfe einer dünnen, koaxialen Nadelelektrode abgeleitet. Die mittleren Teile der Nackenmuskulatur wurden entfernt, wobei der Kopf nach vorn gebeugt gehalten werden mußte. Nach Resektion der Membrana atlanto-occipitalis und des Hinterrandes des Os occipitale wurde der kaudale Teil der Fossa rhomboidea sichtbar. Oft bewirkte die bulbäre Reizung bei höheren Stromstärken somatomotorische Effekte, insbesondere Zuckungen der Gesichts- und Nackenmuskulatur. Um solche Körperbewegungen auf das Mindestmaß zu beschränken, wurde die Nase des Tieres mit Hilfe zweier gebogener Metallstäbe, die hinter die Ohren faßten, in eine ringförmige Halterung aus Hartpolyäthylen gepreßt. Danach wurde das Gestell um 90 Grad um die Längsachse des Kaninchens geschwenkt und das Tier an die Versuchseinrichtung angeschlossen. Der Präparationsvorgang dauerte im Durchschnitt $2\frac{1}{2}$ Stunden.

2.4 Durchführung der intrabulbären elektrischen Reizung

Für die Reizung wurden am Schaft isolierte Stahlnadelelektroden von 23 mm Länge und 0,3 mm Stärke verwendet; ihre Spitzen waren auf einer Länge von 0,3 mm blank. Je zwei Nadeln waren auf einem gemeinsamen Sockel im Abstand von 2 mm voneinander montiert. Diese Nadeln waren sehr flexibel. Ihre eingestochenen Spitzen konnten so leicht den unvermeidlichen kleinen Bewegungen des Versuchsgebietes folgen, ohne das Nervengewebe zu beschädigen. Die kathodische Reizung wurde in einer unipolaren Anordnung durchgeführt; die indifferente Anode war als Stahlschraube im vorderen Teil des Schädeldaches angebracht.

Frühere Untersuchungen mit eingehender Histologie hatten gezeigt, daß die erwünschten respiratorischen Effekte am günstigsten durch

Reizung der mittleren Anteile der lateralen Formatio reticularis bulbi erreicht werden konnten (FALLERT, 10). Die Elektroden wurden gleichzeitig unter Sichtkontrolle mit Hilfe eines Mikromanipulators ca. 2,5 bis 3 mm tief in dorsoventraler Richtung in die Medulla oblongata eingeschoben; eine Nadel lag in Höhe des Promontorium gliosum, die andere 2 mm rostral von der ersten.

- 2.4.1 Im ersten Teil eines Versuches wurden Reizsalven von 120 msec Dauer und 100 Impulsen pro Sekunde, Impulsdauer 0,5 msec, Impulsfrequenz 100 Hz, in gleichen Schritten von 100 msec zu einem späteren Zeitpunkt während der Inspirationsphase gegeben. Begonnen wurde mit einem Reizeinsatz von 0 msec nach Inspirationsbeginn. Bei Tieren mit hoher Atemfrequenz wurde die Serienlänge auf 100 msec verkürzt, bei Tieren mit langsamer Atmung auf 150 msec erhöht.
- 2.4.2 Im zweiten Teil jedes Experimentes wurden Reize mit einer Länge von 150 msec während Expiration gegeben. Die Verzögerung dieser Reize wurde wie in 2.4.1 vergrößert, wobei der früheste Reiz 0 msec nach Expirationsbeginn einfiel. Weiterhin wurde die beschriebene Reizung bei anhaltendem Über- bzw. Unterdruck gegeben, indem das Lungenvolumen durch be- bzw. entlastende Gewichte auf dem Spirometerhebel verändert wurde. So wurde innerhalb des Spirometer-Lungen-Systems ein gleichbleibender negativer oder positiver Druck erzeugt.
- 2.4.3 Im dritten Teil der Experimente wurde die Dauer der Reizserien zunehmend in Schritten von 100 msec während expiratorischer Reizung verlängert. Begonnen wurde mit einer Dauer von 100 msec; in allen Fällen begannen die Reizserien mit dem Einsetzen der Expiration. Die Reizserien wurden bis zu einer Länge von 200% der Kontroll-Expirationsdauer ausgedehnt.

Bei der Vorbereitung der Versuche wurde zur Vermeidung von Fehlern mit der größten Sorgfalt gearbeitet. Dauernde Beobachtung der gesamten Versuchseinrichtung gewährleisteten ein Minimum an Fehlerquellen. So wurden zum Beispiel in regelmäßigen Abständen die Atemluft führenden Schläuche und Ventile des Spirometer-Lungen-Systems gereinigt und getrocknet, um nicht Verzerrungen der Aufzeichnungen zu bekommen. Um die Belastung der Versuchstiere herabzusetzen, wurde während der Zeiträume zwischen den einzelnen Kontroll-Versuchsperioden die Trachealkanüle vom Spirometerkreislauf abgeschaltet und dem Tier Gelegenheit gegeben, Raumluft zu atmen.

2.5 Auswertung

Jeder Versuch bestand aus einer Kontrollperiode, bei der die Atmungsparameter ohne Reiz unter Ruhebedingungen registriert wurden, einer Phase intrabulbärer elektrischer Reize von 10 bis 12 Sekunden Dauer (ca. 10 aufeinanderfolgende Atemzüge) und einer weiteren Kontrollperiode, während der die Atmungsparameter erneut unter Ruhebedingungen aufgezeichnet wurden.

Statistische Auswertung:

Alle nachstehend aufgeführten Messungen wurden anhand der Originalkurven des Spirogramms unter Steady-state-Bedingungen durchgeführt. Für jeden Versuch wurden folgende Daten ermittelt, bzw. vorgegeben:

I. Ruhewerte:

1. Atemfrequenz (control rate $\hat{=}$ r_C), Atemzüge pro Minute.
Die Atemfrequenz wurde im Spirogramm aus dem Abstand des Beginns zweier aufeinanderfolgender Inspirationen ermittelt.

2. Inspirationsdauer (duration of inspiration $\hat{=}$ DI_C) msec.
Die Inspirationsdauer ergab sich aus dem Intervall zwischen einem Minimum und dem darauffolgenden Maximum der Kurve.
3. Expirationsdauer (duration of expiration $\hat{=}$ DE_C) msec.
Die Dauer der Expiration ist das Intervall zwischen einem Maximum und dem darauffolgenden Minimum der Kurve.
4. Zugvolumen (tidal volume $\hat{=}$ V_{tC}) ml.
Das Zugvolumen wurde als die Differenz zwischen der mittleren Inspirationsausgangs- und der mittleren Inspirationsendlage im Spirogramm graphisch ermittelt und in ml umgerechnet.

II. Vorgegebene Werte für die Reizung:

1. Reizeinsatz während Inspiration (t_{SI}) msec.
Zeitdauer vom Beginn der Inspiration bis zum Reizeinsatz.
2. Reizeinsatz während Expiration (t_{SE}) msec.
Analog wie II. 1.
3. Reizdauer (D_{SE}) msec.
Die Reizdauer ist die Zeit vom Beginn bis zum Ende der Reizserie.

III. Während der Reizung gemessene Werte:

1. Atemfrequenz (r_S) Atemzüge/min.
Ermittelt wie in I. 1.
2. Inspirationsdauer (D_{IS}) msec.
Ermittelt wie in I. 2.

3. Expirationsdauer (D_{ES}) msec.
Ermittelt wie in I. 3.
4. Verschiebung der Inspirationsendlage (ΔEL) ml.
Die Verschiebung der Inspirationsendlage wurde im Spirogramm graphisch als Differenz der mittleren Inspirationsendlage unter Kontrollbedingungen und der mittleren Inspirationsendlage bei Reizung ermittelt.
5. Verschiebung der Inspirationsausgangslage (ΔIL) ml.
Gemessen analog zu III. 4.

Anzahl der durchgeführten Messungen:

Atemfrequenz unter Ruhebedingungen	(r_C)	1800
Inspirationsdauer in Ruhe	(D_{IC})	920
Expirationsdauer in Ruhe	(D_{EC})	920
Atemzugvolumen in Ruhe	(V_{tC})	1800
Atemfrequenz bei Reizung	(r_S)	920
Inspirationsdauer bei Reizung	(DI_S)	460
Expirationsdauer bei Reizung	(DE_S)	460
Inspirationsendlage	(ΔEL)	460
Inspirationsausgangslage	(ΔIL)	460

Die Datenrechnung und die statistische Auswertung erfolgte auf der Rechananlage des Physiologischen Institutes. Hierzu wurde ein FORTRAN-Programm erstellt.

Vorbereitende Berechnungen:

Die unter Reizbedingungen gemessenen Werte wurden auf die entsprechenden Ruhewerte bezogen. Dabei ergaben sich folgende Quotienten:

$$Q = \frac{\text{Wert unter Reizbedingungen}}{\text{Wert unter Ruhebedingungen}}$$

1. Relative Atemfrequenz r_S / r_C
2. Relative Inspirationsdauer DI_S / DI_C
3. Relative Expirationsdauer DE_S / DE_C
4. Die relative Änderung des Zugvolumens ergibt sich aus

$$V_t(\text{rel}) = \frac{V_{tS} - V_{tC}}{V_{tC}}$$

$$V_{tS} := V_{tC} + \Delta IL + \Delta EL$$

Die relative Änderung des Atemzugvolumens kann somit durch die Gleichung

$$V_t(\text{rel}) = \frac{(V_{tC} + \Delta IL - \Delta EL) - V_{tC}}{V_{tC}}$$

dargestellt werden.

Um die Veränderungen der Inspirationsend- und der Inspirationsausgangslage sichtbar zu machen, wird der Quotient folgendermaßen zerlegt:

$$\frac{IL + V_{tC}}{V_{tC}} := \text{die relative Verschiebung der Inspirations-} \\ \text{endlage bei konstant gehaltener Inspirations-} \\ \text{ausgangslage } (IL_S / V_{tC}).$$

$$\frac{EL + V_{tC}}{V_{tC}} := \text{die relative Verschiebung der Inspirations-} \\ \text{ausgangslage bei konstant gehaltener Inspira-} \\ \text{tionsendlage } (EL_S / V_{tC}).$$

In den graphischen Darstellungen wurde aus Gründen der besseren Übersicht die Inspirationsausgangslage V_{tC} als IL_C und die Inspirationsendlage V_{tC} als EL_C dargestellt.

Die Zeitangaben für Reizeinsatz und Reizdauer wurden ebenfalls in Bezug auf die Inspirations- bzw. Expirationsdauer unter Ruhebedingungen relativiert:

rel. Reizeinsatz in Inspiration: t_{SI} / DI_C

rel. Reizeinsatz in Expiration: t_{SE} / DE_C

rel. Reizdauer: D_{SE} / DE_C

Die Dauer der Reizserien wurde nur bei Versuchen während Expiration variiert.

Statistische Berechnungen:

Die Variablen r_S / r_C , DI_S / DI_C , DE_S / DE_C , IL_S / V_{tC} und EL_S / V_{tC} wurden in Abhängigkeit von den Variablen t_{SI} / DI_C , t_{SE} / DE_C und D_{SE} / DE_C in Diagrammen dargestellt. Für die unabhängigen Variablen wurde hierzu eine Klasseneinteilung vorgenommen, die in der Diskussion näher besprochen wird. In jeder Klasse wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der in diese Klasse fallenden Werte der abhängigen Variablen berechnet und im Diagramm in der Klassenmitte aufgetragen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Inspiratorische Hemmung und Rebound, hervorgerufen durch intrabulbäre elektrische Reizung während Inspiration. Zunehmende Reizverzögerung nach Phasenbeginn.

Die elektrische, intrabulbäre Reizung wurde mit Reizserien von 120 msec Dauer, 100 Pulsen pro Sekunde bei einer Pulsdauer von 0,5 msec und einer mittleren Spannung von 0,55 Volt vorgenommen. Bei frühinspiratorischer Reizung (Reizeinsatz 0 bis 100 msec nach Inspirationsbeginn) kam es zu vorübergehenden inspiratorischen Hemmungen, die durch das kurzfristige Erlöschen der Muskelentladung des Zwerchfells entsteht (senkrechte, gestrichelte Linie in Abb. 2, linke Seite). Die Atmungsfrequenz verlangsamte sich dadurch gegenüber den Kontrollbedingungen (C) von 44 auf 42 und 41 Züge pro Minute. Die Dauer der Inspiration wurde vergrößert und die Dauer der darauffolgenden Expiration nahm leicht ab.

Bei mitt-inspiratorischer elektrischer Reizung (Reizeinsatz 200 bis 300 msec nach Inspirationsbeginn) wurde die anfangs beobachtete Hemmung immer stärker (senkrechte, gestrichelte Linie in Abb. 2). Dies bewirkte ein weiteres Absinken der Atmungsfrequenz und eine noch stärkere Verlängerung der Inspirationsdauer, während die Länge der Expirationen gleich blieb. Die Inspirationsendlage war im Vergleich zu ihrem Kontrollwert (C) angehoben.

Wurde der elektrische Reiz 400 msec nach Inspirationsbeginn gegeben, bewirkte er eine vorzeitige, abrupte Beendigung dieser Phase. Im Gegensatz zu den früh- und mitt-inspiratorischen Reizeffekten kam es dann aber zu einer starken Beschleunigung der Atmungsfrequenz durch die Verkürzung der Inspirationen. Die Dauer der darauffolgenden Expirationen verringerte sich ebenfalls im Vergleich zu der Länge der

Kontrollwerte (C). Die Inspirationsendlage war gegenüber der Norm erniedrigt, was gut im langsam registrierten Spirogramm zu erkennen war (rechte Seite der Abb. 2).

Elektrische, intrabulbäre Reize zu noch späteren Zeitpunkten während der Inspiration erzeugten stets einen Inspirationsabbruch, dadurch eine Beschleunigung der Atmung und eine Verkürzung der Expirationsdauer, so daß eine weitere Untersuchung nicht lohnenswert erschien.

Die zunächst an einem Tier gezeigten Effekte sollten nun durch die statistische Bewertung mit den Werten verglichen werden, die bei einer größeren Anzahl von Versuchstieren (insgesamt 21) gefunden worden waren. Hierzu wurden die im Kapitel 2.5. "Statistische Auswertung" geschilderten Berechnungen vorgenommen. Es war nötig, die ermittelten Ruhegrößen auf Eins zu normieren. Auf diese Weise wurden die interindividuellen und intraindividuellen Varianzen eliminiert. Es ergaben sich also nicht absolute, sondern Relativwerte unter Ruhebedingungen. Wie im Kapitel 2.4 "Durchführung der intrabulbären elektrischen Reizung" beschrieben, lag dem Reizeinsatz und der Reizdauer eine Skala von absoluten Werten zugrunde. Dies hatte zur Folge, daß die Relativwerte für Reizeinsatz und Reizdauer der absolut vorgegebenen Zeit über einen gewissen Bereich verteilt waren. Für die statistische Berechnung wurden die Werte für Reizeinsatz bzw. Reizdauer in Klassen zusammengefaßt. Es wurde eine Klassenbreite von 10 % gewählt. Diese Einteilung war fein genug, um die zu erwartenden Effekte nicht zu verwischen und grob genug, um eine genügend große Besetzungszahl der Klassen zu gewährleisten. Für weitere Versuche ist es anzuraten, Reizdauer und Reizeinsatz als absolute Werte vorzugeben. Eine solche Versuchseinrichtung ist technisch mit Sicherheit herstellbar, jedoch sehr kompliziert und dementsprechend teuer.

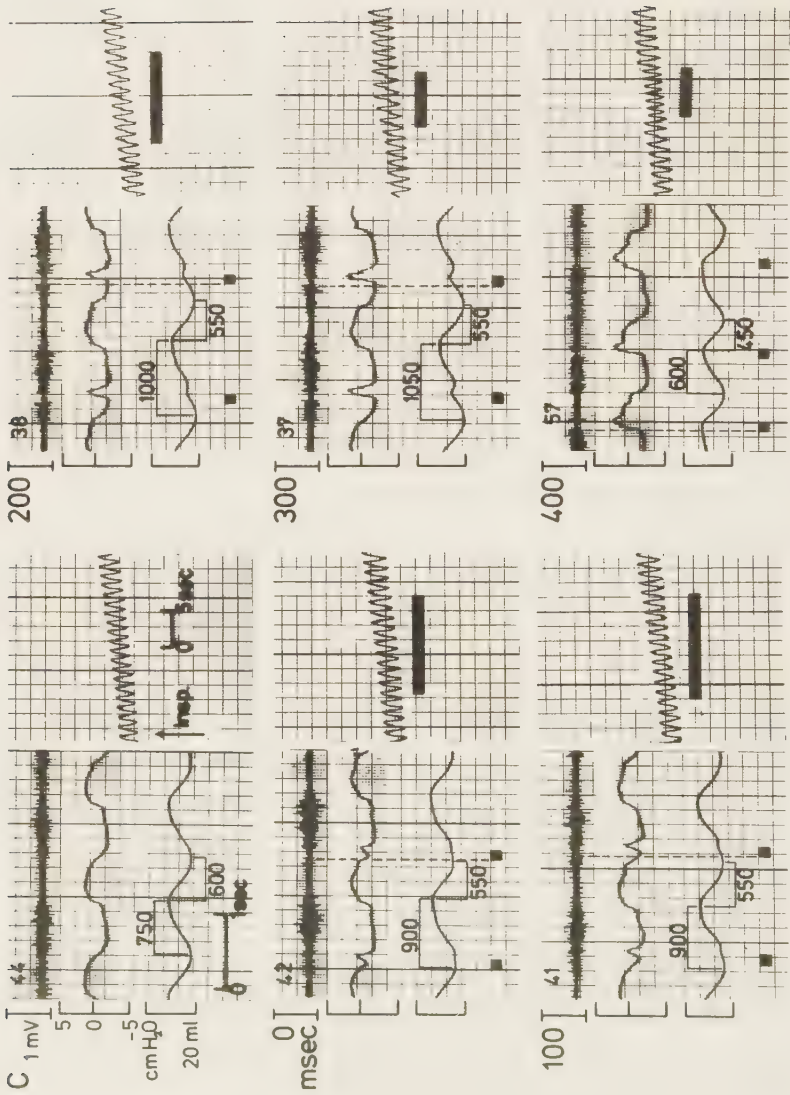


Abb. 2 :

Wirkung bulbär elektrischer Reize auf inspiratorische Aktivitäten bei fortschreitendem Reizeinsatz während Inspiration.

Abb. 2 :

Wirkung bulbär elektrischer Reize auf inspiratorische Aktivitäten bei fortschreitendem Reizeinsatz während Inspiration.

Linke Seite der Einzelabbildungen:

Registrierung der Atmungsparameter bei schneller Geschwindigkeit des Schreibers.

Von oben nach unten:

Zwerchfellmyogramm mit Angabe der Atemfrequenz; Trachealdruckkurve; Spirogramm (die Zahlen geben die Dauer der Inspiration - oben -, und die der Expiration - unten - in msec an). Die kurzen schwarzen Marken zeigen die bulbäre Einzelreizung mit Reizserien von 120 msec Dauer mit 100 Pulsen/min bei einer Pulsdauer von 0,5 msec bei 0,55 Volt an.

Rechte Seite der Einzelabbildungen:

Spirogramm bei langsamer Laufgeschwindigkeit des Schreibers; die Versuchsbedingungen waren identisch mit denen von der linken Seite. Der schwarze Balken unter dem Spirogramm stellt die gesamte Reizdauer dar.

C zeigte die Registrierung der Atmungsparameter unter Ruhebedingungen. Die Zeichnungen mit 0 bis 400 msec Beschriftung gaben die elektrischen Reizungen wieder, bei denen der Reiz in Schritten von 100 msec zu einem immer späteren Zeitpunkt während der Inspirationsphase gegeben wurde.

In Abb. 3 sind die Änderungen der Atmungsparameter bei elektrischer intrabulbärer Reizung während Inspiration von 68 Versuchen an 21 Versuchstieren dargestellt.

Bei früh-inspiratorischer Reizung (0-0,2) sind eine Verlangsamung der Atemfrequenz, eine Verlängerung der Inspirationsdauer und eine erhöhte Inspirationsendlage zu erkennen. Die Dauer der Expiration und die Inspirationsausgangslage waren nur unbedeutend verändert. Diese Ergebnisse decken sich mit den für ein einzelnes Tier geschilderten Veränderungen auf Seite 16.

Bei spät-inspiratorischer elektrischer Reizung kam es zu der bereits geschilderten vorzeitigen Beendigung der Inspirationsphase, was zu einem Ansteigen der Atmungsfrequenz, einer Verkürzung von Inspirations- und Expirationsdauer, sowie einem starken Absinken der Inspirationsendlage führte. Auch hier bestätigen die statistischen Berechnungen die eingangs für ein Tier gefundenen Ergebnisse.

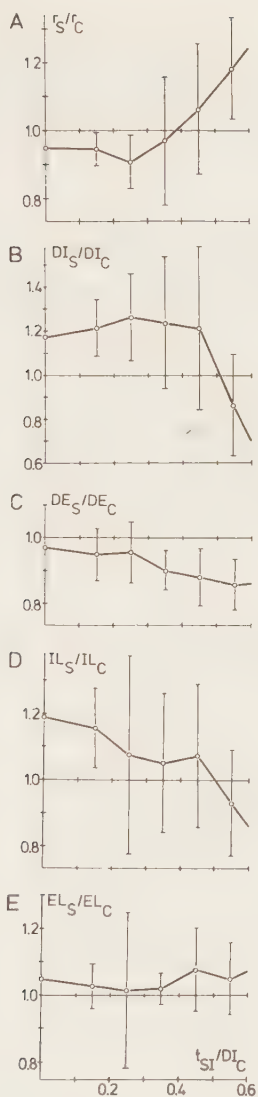


Abb. 3 :

Graphische Darstellung der Änderungen der Atmungsparameter bei Reizung mit zunehmender Verzögerung des Reizeinsatzes während Inspiration.

Abb. 3 : Graphische Darstellung der Änderungen der
Atmungsparameter bei Reizung mit zunehmender
Verzögerung des Reizeinsatzes während
Inspiration.

Es wurden 68 Versuche an 21 Versuchstieren vorgenommen.
Einzelmessungen siehe Kapitel 2.5. "Auswertung".

- A = relative Änderung der Atemfrequenz
- B = relative Änderung der Inspirationsdauer
- C = relative Änderung der Expirationsdauer
- D = Änderung der Inspirationsendlage
- E = Änderung der Inspirationsausgangslage

Abkürzungen :

- t_{SI} = Reizeinsatz während Inspiration
- r_S = Atemfrequenz bei Reizung
- r_C = Atemfrequenz unter Ruhebedingungen
- DI_S = Dauer der Inspiration bei Reizung
- DI_C = Dauer der Inspiration in Ruhe
- DE_S = Dauer der Expiration bei Reizung
- DE_C = Dauer der Expiration in Ruhe
- IL_S = Inspirationsendlage bei Reizung
- IL_C = Inspirationsendlage in Ruhe
- EL_S = Inspirationsausgangslage bei Reizung
- EL_C = Inspirationsausgangslage in Ruhe

Die 1,0 - Linie zeigt jeweils die relative Größe unter Ruhe-
bedingungen an.

3.2. Inspiratorische Zuckungen, hervorgerufen durch intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration. Zunehmende Reizverzögerung nach Phasenbeginn.

Die intrabulbären elektrischen Reizungen wurden mit einer Reizserienlänge von 150 msec mit 100 Impulsen bei einer Impulsdauer von 0,5 msec und einer Stromstärke von 0,4 Volt durchgeführt. Im folgenden werden die typischen Ergebnisse anhand eines Versuches geschildert.

Bei früh-expiratorischer Reizung (Reizeinsatz 0 bis 100 msec nach Expirationsbeginn) folgte dem elektrischen Reiz eine inspiratorische Zuckung, die im Zwerchfellmyogramm und in der Trachealdruckkurve sichtbar ist (senkrechte, gestrichelte Linie in Abb. 4). Die Dauer der Expiration war erst bei einem Reizeinsatz von 100 msec nach Expirationsbeginn deutlich von 550 msec auf 800 msec verlängert. Die Länge der darauffolgenden Inspiration war nur unbedeutend verkürzt.

Bei einer Verzögerung des Reizeinsatzes von 200 msec nach Expirationsbeginn wurde zusätzlich im Spirogramm durch die angehobene Inspirationsausgangslage ein inspiratorischer Effekt sichtbar.

Wurde der elektrische Reiz 300 msec nach Expirationsbeginn gegeben, löste er eine neue, vollständige und frühzeitige Inspiration aus. Die Expirationslänge war gegenüber der Phase des Kontrollversuchs (C) von 550 msec auf 450 msec verkürzt. Die Dauer der Inspiration wurde kaum beeinflusst. Bei einem Delay von 500 msec fiel der Reiz mit dem Beginn der normalen, folgenden Inspiration zusammen. Es war lediglich die Dauer der Expiration geringfügig verkürzt.

Bei einer Verzögerung des Reizeinsatzes von 600 msec nach Expirationsbeginn wurde der Reiz bereits in der Abfangsphase der folgen-

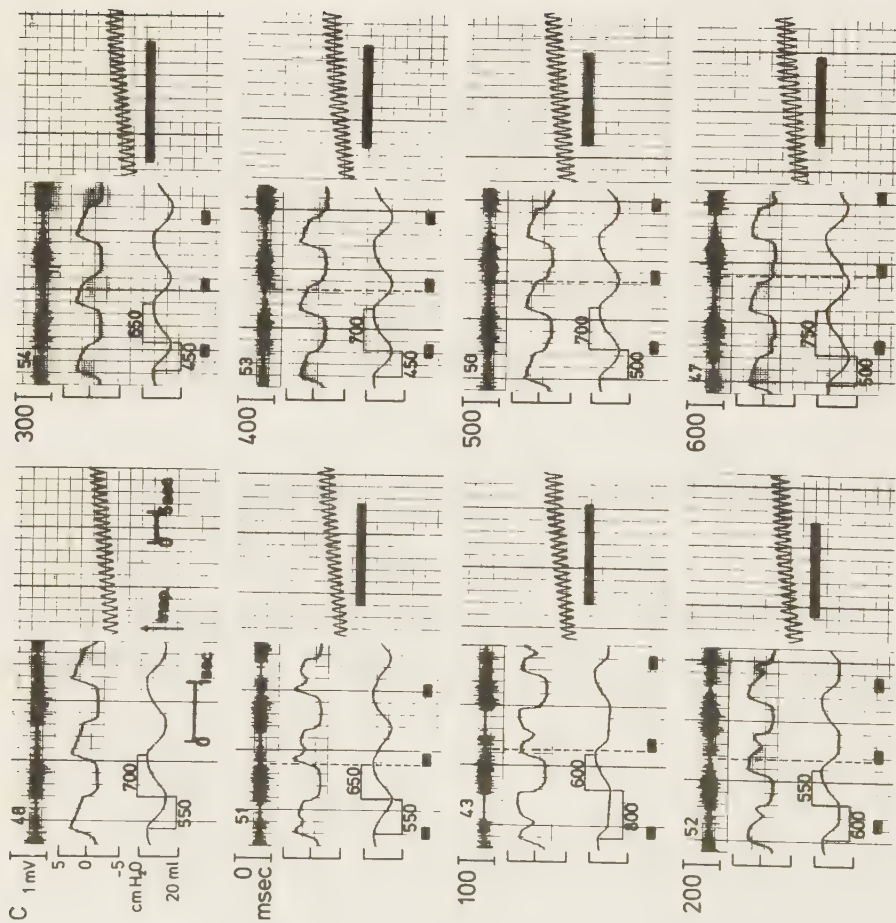


Abb. 4 :

Wirkung bulbär elektrischer Reize auf expiratorische Aktivitäten bei fortschreitendem Reizeinsatz während Expiration.

Abb. 4 :

Wirkung bulbär elektrischer Reize auf expiratorische Aktivitäten bei fortschreitendem Reizeinsatz während Expiration.

Die Darstellung des Versuches erfolgte analog der Abb. 2. Die Reizserienlänge betrug 150 msec bei 100 Impulsen/sec, bei einer Impulsdauer von 0,5 msec und einer Spannung von 0,4 Volt.

Im Kontrollversuch C sind die Atmungsparameter unter Ruhebedingungen dargestellt. Die Abbildungen von 0 bis 600 msec stellten die expiratorische Reizung mit zunehmender Verzögerung des Reizeinsatzes in Schritten von 100 msec dar.

den Inspiration gegeben. Er bewirkte eine vorübergehende Hemmung und die weiteren Änderungen der Atmungsparameter, die bereits im Kapitel 3.1 dargestellt wurden.

Die zunächst an einem Tier dargestellten Effekte sollten nun mit denen verglichen werden, die bei einer größeren Anzahl von Versuchstieren (insgesamt 68 Versuche an 21 Tieren) gefunden werden. Dazu mußten dieselben statistischen Berechnungen vorgenommen werden, die bereits in den Kapiteln 2.5. und 3.1. geschildert wurden. Auch hier wurde die Klassenbreite in 10% gewählt.

Bei früh-expiratorischer Reizung kam es zu einem Ansteigen der Atmungsfrequenz, und zu einer leichten Verkürzung der Inspirationsdauer, während die der Expiration fast unverändert blieb. Die Inspirationsendlage und die Inspirationsausgangslage waren leicht angehoben.

Bei mitt-expiratorischen Reizen sanken die Atemfrequenz und die Länge der Inspiration unter ihren Wert bei Ruhebedingungen, während die Dauer der Expiration annähernd unbeeinflusst blieb. Die Atmungs- ausgangslage näherte sich wieder ihrem Wert, den sie im Kontrollversuch einnahm.

Spät-expiratorische Reizung erbrachte bereits ein Zusammenfallen des Reizes mit dem Beginn der folgenden Inspiration. Die Inspirationsdauer war verlängert und die Position der Inspirationsendlage angehoben. Ähnliche Effekte konnten bereits bei intrabulbärer elektrischer Reizung während Inspiration beobachtet werden.

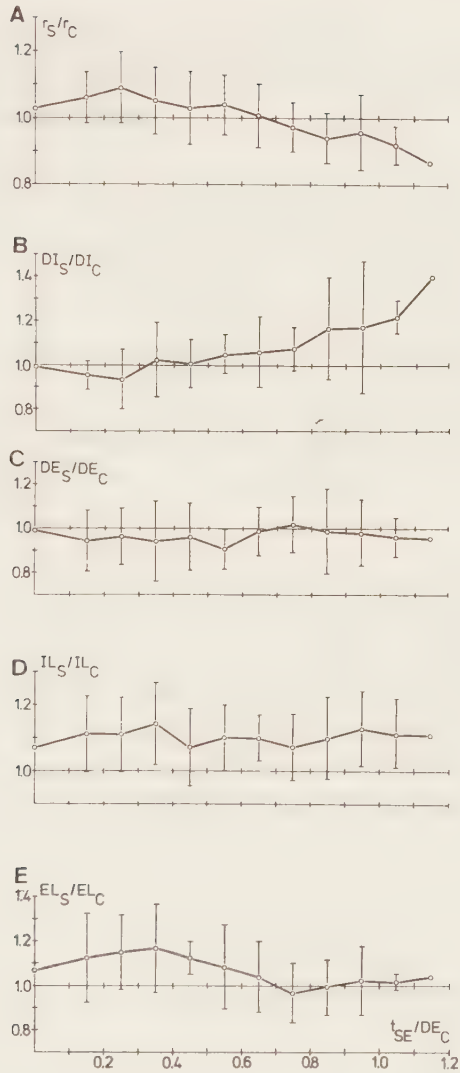


Abb. 5 :

Graphische Darstellung der Ergebnisse der intra-bulbären elektrischen Reizung während Expiration mit konstanter Reizserienlänge.

Abb. 5 : Graphische Darstellung der Ergebnisse der intra-
bulbären Reizung während Expiration mit konstanter
Reizserienlänge.

68 Versuche an 21 Versuchstieren.

Einzelmessungen siehe Kapitel 2.5. Auswertung.

- A = relative Änderung der Atemfrequenz
- B = relative Änderung der Inspirationslänge
- C = relative Änderung der Expirationslänge
- D = relative Verschiebung der Inspirationsendlage
- E = relative Verschiebung der Inspirationsausgangslage

Abkürzungen :

- t_{SE} = Reizeinsatz während Expiration
- r_S = Atemfrequenz bei Reizung
- r_C = Atemfrequenz unter Ruhebedingungen
- DI_S = Dauer der Inspiration bei Reizung
- DI_C = Dauer der Inspiration bei Ruhe
- DE_S = Dauer der Expiration bei Reizung
- DE_C = Dauer der Expiration bei Ruhe
- IL_S = Inspirationsendlage bei Reizung
- IL_C = Inspirationsendlage bei Ruhe
- EL_S = Inspirationsausgangslage bei Reizung
- EL_C = Inspirationsausgangslage bei Ruhe

Die Mittelwerte sind durch die starke Linie, die Standard-
abweichungen durch die dünnen, senkrechten Linien gekenn-
zeichnet. Die 1,0 - Linie stellt die jeweilige relative Norm-
größe unter Ruhebedingungen dar.

3.3 Bestehenbleiben der durch intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration hervorgerufenen inspiratorischen Zuckungen im Zustand anhaltender Lungenblähung

In der folgenden Versuchsreihe sollte untersucht werden, ob die durch intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration hervorgerufene inspiratorische Zuckung durch anhaltende Lungenblähung verändert werden konnte. Hierzu wurde das Spirometer in drei Schritten mit Gewichten entsprechend 5, 10 und 15 cm H₂O belastet. Der mittlere Trachealdruck wurde in Abb. 6 in Schrägschrift angegeben. Die Reizserienlänge betrug 150 msec bei einer Spannung von 0,55 Volt. Der Reizeinsatz begann jeweils mit einer Verzögerung von 100 msec nach Expirationsbeginn.

Es wurde bei jedem Versuch zuerst die Lungenblähung vorgenommen und die dadurch bedingten Änderungen der Atmungsparameter registriert. Erst danach wurden elektrische Testreize gegeben und ihre Effekte aufgezeichnet. Zunehmender Druck verlangsamte die Atemfrequenz, was durch die Verlängerung der Expirationsphase verdeutlicht wurde. Bei hochgradiger Lungenblähung wurde zusätzlich die Dauer der Inspirationen verkürzt. Intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration im Zustand der anhaltenden Lungenblähung bewirkte eine vorübergehende Hemmung. Ihr folgte eine kurze inspiratorische Zuckung, die im Zwerchfellmyogramm und in der Trachealdruckkurve in Abb. 6 zu erkennen war. Es kam zu einer Beschleunigung der Atemfrequenz durch Verkürzung der Inspirationsdauer, während die Länge der Expiration nur geringfügig größer wurde. Hieraus konnte man schließen, daß die bei normalen Lungendruckbedingungen beobachteten Effekte durch den Zustand der anhaltenden Lungenblähung nicht aufgehoben wurden.

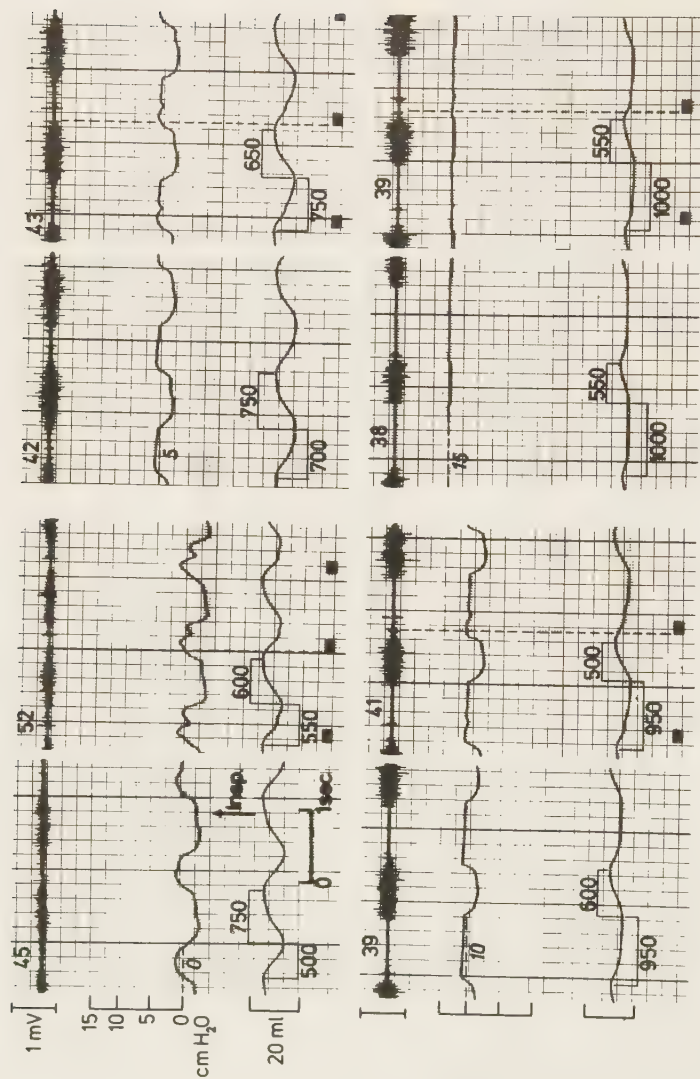


Abb. 6 :

Intrabulbäre elektrische Reizung während Exspira-
tion im Zustand anhaltender Lungenblähung.

Abb. 6 :

Intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration im Zustand anhaltender Lungenblähung.

Die Darstellung des Versuches erfolgte analog Abb. 2.

Die paarweise angeordneten Bilder zeigten auf der linken Seite die Veränderung der Atmungsparameter bei verschiedenen Stadien von Lungenblähung (mittlerer Trachealdruck in Schrägschrift angegeben).

Auf der rechten Seite sind die Effekte während Reizung dargestellt. Die Reizserienlänge betrug 150 msec bei einer Spannung von 0,55 Volt.

3.4 Bestehenbleiben der durch intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration hervorgerufenen inspiratorischen Zuckungen im Zustand von anhaltendem Lungenkollaps

Im folgenden sollte untersucht werden, ob die durch intrabulbäre elektrische Reizung während Expiration aufgetretenen Veränderungen der Atmungsparameter durch anhaltenden Lungenkollaps beeinflusst werden konnten. Hierzu wurde das Spirometer, an das die Versuchstiere angeschlossen waren, in Schritten von 5, 10 und 15 cm H₂O entlastet. Die Reizserienlänge betrug 200 msec bei 0,5 Volt Spannung. Die Verzögerung des Reizeinsatzes folgte 100 msec nach Expirationsbeginn.

Zunächst wurde die Lungenentblähung vorgenommen. Bei leichtem Kollaps beschleunigte sich die Atemfrequenz durch Expirationsverkürzung. Die Dauer der Inspiration blieb anfangs konstant. Erst bei stärkerem Unterdruck wurde sie zusätzlich verkürzt. In allen Stadien bewirkte die Reizung eine kurze inspiratorische Zuckung, die besonders deutlich in der Trachealdruckkurve zu erkennen war (senkrechte gestrichelte Linie in Abb. 7). Die Dauer der Expirationen war verlängert, die der darauffolgenden Inspirationen verkürzt. Es kam zu einer leichten Beschleunigung der Atmung. Die Ergebnisse zeigten, daß die Reizung während Expiration unter normalen Luftdruckbedingungen erzielten Änderungen der Atmungsparameter auch im Stadium von anhaltendem Lungenkollaps erzeugt werden konnten.

Abb. 7 : Intrabulbäre elektrische Reizung während
Expiration im Zustand von anhaltendem
Lungenkollaps.

Die Darstellung des Versuches erfolgte analog
zu Abb. 6.

Die Reizserienlänge betrug 200 msec bei
einer Spannung von 0,5 Volt.

3.5. Die Abhängigkeit der Atmungseffekte von der Dauer der Reizserien bei intrabulbärer elektrischer Reizung während Expiration

In folgenden Versuchsreihen sollten Einflüsse von intrabulbärer elektrischer Reizung mit konstantem Reizeinsatz bei variabler Reizlänge zu Expirationsbeginn untersucht werden. Hierzu wurde die Reizserienlänge in Schritten von 100 msec zunehmend verlängert. Abbildung 8 zeigt ein repräsentatives Beispiel.

Reizungen mit einer Serienlänge von 100 msec zeigten keine deutlichen Veränderungen. Bei einer Reizserienlänge von 200 msec wurde die Aktivität der Zwerchfellmuskulatur während des Reizes eliminiert. Am Ende der Reizserie war im Zwerchfellmyogramm eine kurze inspiratorische Zuckung zu erkennen. Die Dauer der Expiration war gegenüber der des ungereizten Kontrollversuches von 600 msec auf 450 msec verkürzt, was zu einer Beschleunigung der Atmungsfrequenz führte. Die Länge der Inspiration war ebenfalls kleiner.

Bei Verlängerung der Reizserie auf 300 msec löste der Reiz eine komplette, neue Inspiration aus. Die Atmung war durch weitere Verkürzung der Expirationen stärker beschleunigt. Es entwickelte sich ein inspiratorischer Effekt, was gut im langsam registrierten Spirogramm auf der rechten Seite der Abb. 8 zu erkennen ist (angehobene Inspirationsendlage).

Durch weiteres Steigern der Reizserienlänge kam es zu einer Verlängerung der Expirationen. Dadurch wurde auch die Atmungsfrequenz verlangsamt. Deutlich war im Myogramm ein Auslösen der Zwerchfellaktivität während der Reizung zu erkennen. Zusätzlich entwickelte sich zu dem bestehenden inspiratorischen Effekt ein wachsender aktiver expiratorischer Effekt. Dies war im langsam registrierten Spirogramm auf der rechten Seite der Abbildungen durch das Absinken der Inspirationsausgangslage deutlich zu erkennen.

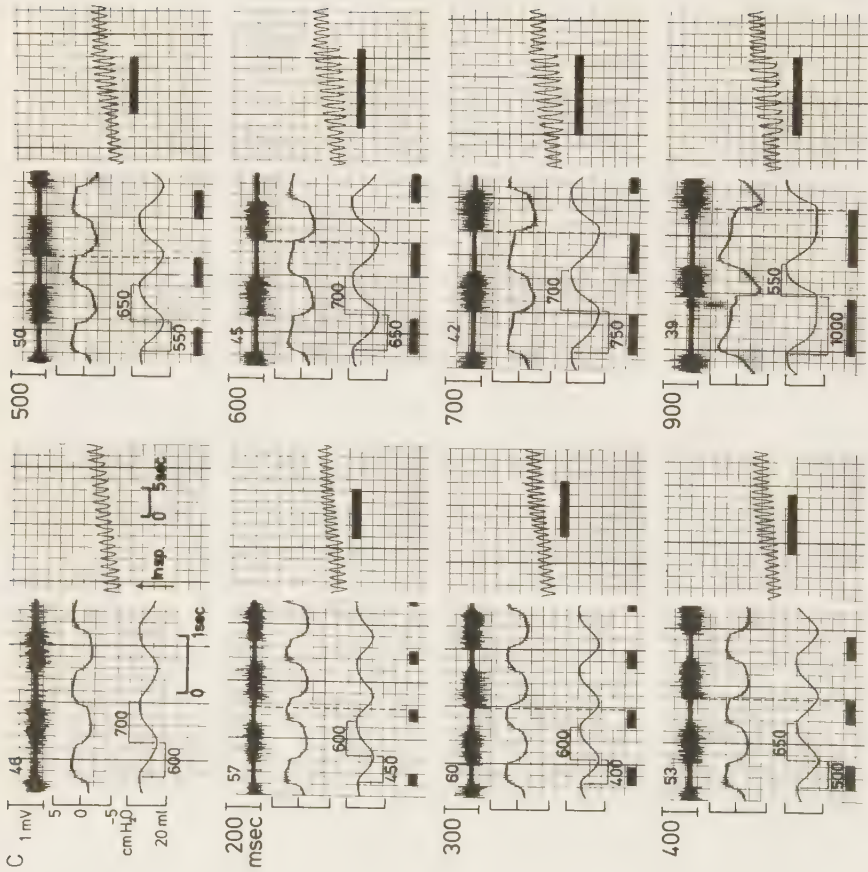


Abb. 8 : Intrabulbäre elektrische Reizung mit zunehmender Reizserienlänge während Expiration.

Abb. 8 : Intrabulbäre elektrische Reizung mit zunehmender Reizserienlänge während Expiration.

Die Darstellung des Versuches erfolgte analog der Abb. 2.

C = Registrierung der Atmung unter Kontrollbedingungen

200 - 900 msec = Darstellung der Effekte bei elektrischer Reizung mit Serien von zunehmender Länge.

0,4 Volt Spannung

Bei Reizserienlängen von 900 msec konnte am Ende der Salve eine schwache inspiratorische Tätigkeit im Zwerchfellmyogramm aufgezeichnet werden. Dies wurde durch einen Pfeil in Abb. 8 gekennzeichnet. Die Dauer der Expirationen war sehr stark gegenüber dem Kontrollversuch von 600 msec auf 1000 msec verlängert. Dadurch kam es zu einer starken Verlangsamung der Atemfrequenz von 46 auf 39 Atemzüge pro Minute. Das Ende dieser Reizserie fiel mit dem Beginn der nächsten, kompletten Inspiration zusammen.

Die eingangs für ein Tier geschilderten Änderungen der Atmungseffekte sollten im folgenden mit den bei 68 Versuchen an 21 Versuchstieren gewonnenen Werten verglichen werden. Insbesondere sollte untersucht werden, ob der beobachtete Umschwung der Effekte von einer Verkürzung der Expirationsdauer und dadurch bedingter Beschleunigung der Atmung bei kürzeren Reizserien auf Verlängerung der Expirationen und Verlangsamung der Atmung bei langen Reizserien auch graphisch zu erfassen war. Die hierzu vorgenommenen Berechnungen wurden bereits in den Kapiteln 2.5 und 3.1 beschrieben. Es wurden wiederum Klassen von 10 % gebildet. Die Ergebnisse sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

Bei kurzer Reizserienlänge bewirkte die Reizung eine Beschleunigung der Atmung (A) durch Verkürzung der Inspirationslänge (B) und der Expirationslänge (C). Der geschilderte inspiratorische Effekt ist durch das Anheben der Inspirationsendlage (D) und der Inspirationsausgangslage (E) gekennzeichnet. Der Umschlag der beobachteten Effekte wurde durch Reizung mit mittlerer Reizserienlänge (ca. 120 % der ungereizten Kontrollexpirationslänge) hervorgerufen. Die Atemfrequenz verlangsamte sich durch die Verlängerung von Inspirationsdauer und Expirationsdauer. Die Inspirationsendlage näherte sich ihrem Wert unter Kontrollbedingungen, während die Inspirationsausgangslage absank. Hier ist die Entwicklung des zusätzlichen expiratorischen Effekts zu beobachten.

Sehr lange Reizserien bewirkten eine starke Vergrößerung der Expirationsdauer und dadurch eine starke Verlangsamung der Atmung. Die Inspirationsendlage stieg wieder an, was für ein Beibehalten des bereits vorher beobachteten inspiratorischen Effektes sprach. Dagegen sank die Inspirationsausgangslage stark ab, was auf die Entwicklung von aktiven Expirationen hindeutet.

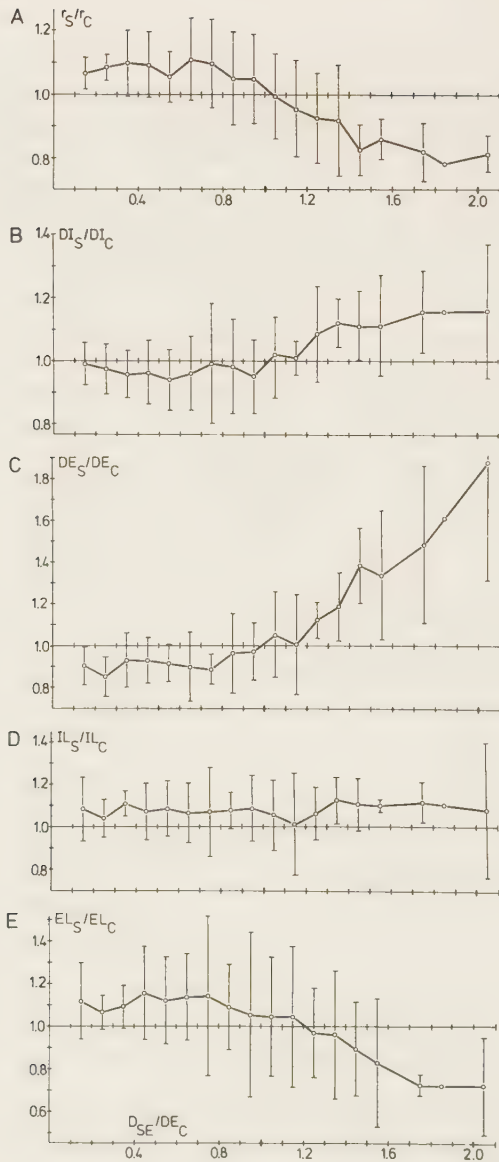


Abb. 9 :

Graphische Darstellung der Änderungen der Atmungsparameter bei intrabulbärer elektrischer Reizung mit Serien von zunehmender Länge während Expiration, Reizeinsatz mit Expirationsbeginn.

Abb. 9 : Graphische Darstellung der Änderungen der
Atmungsparameter bei intrabulbärer elektrischer
Reizung mit Serien von zunehmender Länge wäh-
rend Expiration, Reizeinsatz mit Expirationsbeginn.

68 Versuche an 21 Versuchstieren
Einzelmessungen siehe Kapitel 2.5.

A	=	relative Änderung der Atemfrequenz
B	=	relative Änderung der Inspirationslänge
C	=	relative Änderung der Expirationslänge
D	=	relative Verschiebung der Inspirationsendlage
E	=	relative Verschiebung der Inspirationsausgangslage
D_{SE}	=	Dauer der Reizserie
r_S	=	Atemfrequenz bei Reizung
r_C	=	Atemfrequenz in Ruhe
DI_S	=	Dauer der Inspiration bei Reizung
DI_C	=	Dauer der Inspiration in Ruhe
DE_S	=	Dauer der Expiration bei Reizung
DE_C	=	Dauer der Expiration in Ruhe
IL_S	=	Dauer der Inspirationslage bei Reizung
IL_C	=	Inspirationsendlage bei Ruhe
EL_S	=	Inspirationsausgangslage bei Reizung
EL_C	=	Inspirationsausgangslage bei Ruhe

Die Mittelwerte werden durch die starke Linie, die Standardabweichungen durch die dünnen, senkrechten Linien dargestellt.

Die 1,0-Linie kennzeichnet die jeweilige Normgröße unter Ruhebedingungen.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 Die zentrale Reizung wurde in der dorsalen Hälfte der *Formatio reticularis lateralis* in einer Tiefe von 2,5 bis 3 mm von der dorsalen Oberfläche vorgenommen, ventral oder ventrolateral vom *Tractus solitarius*. Dieses Gebiet erstreckt sich vom Obex 2 mm in rostraler Richtung. Bei Intensitäten von ca. 0,5 Volt ist die Streuung des Reizstromes in der Entfernung ziemlich eingeschränkt. Eine Zusammenfassung der Literatur findet sich bei FALLERT (11). Bemerkenswerterweise hingen die Reizeffekte nur wenig von der Lage der Elektrode in diesem Gebiet ab, so daß deutliche Effekte ohne Schwierigkeiten erzielt werden konnten. Dies gilt nicht für den rostralen Pons, wo COHEN (6) an der Katze eine deutliche Abhängigkeit des Reizerfolges von dem Reizort feststellte.

Das Gebiet, in dem gereizt wurde, ist bereits von vielen Autoren intensiv erforscht worden. Es sind ausführliche räumliche Darstellungen respiratorischer Reizpunkte erstellt worden, jedoch sind sie uneinheitlich und teilweise gegensätzlich. Beim Kaninchen, wo die Effekte weitgehend von den Reizfrequenzen abhingen und durch Hirnstammdurchtrennung beeinflusst werden, konnten BERGMANN et al. (2) und KORCZYN et al. (16) kein genaues Reizgebiet finden, von dem aus man nur eine Atmungsverlangsamung erreichen konnte. Diese Autoren zweifeln die Theorie von getrennten inspiratorischen und expiratorischen Zentren in der *Medulla oblongata* an. Nach Ende ihrer Reizversuche blieben die folgenden Atemzüge anfangs verändert und der normale Atemrhythmus wurde in vielen Fällen erst nach 10 - 15 Sekunden wieder aufgenommen. Veränderungen, die die Reizperiode überdauerten, wurden ebenfalls von KARCZEWSKI (14) beschrieben. Er reizte bei vagotomierten Kaninchen die proximalen Vagusstümpfe mit Reizserien von festem Rhythmus. Er beobachtete eine Synchronisation der Atmung mit den Reizsalven bei Reizserien von 40 bis 400

msec Länge bei 80 Impulsen und mehr pro Sekunde, bis zu einer Kadenz von 170 Serien pro Minute. Bei langsamem Reizrhythmus fiel jeder Reiz mit der zweiten Hälfte der Inspiration und dem Anfang der Expiration zusammen; bei schnellem Rhythmus mehr mit dem Beginn der Inspiration. In einer anderen Versuchsreihe, deren Ergebnisse in derselben Arbeit veröffentlicht wurden, nahm er bei unversehrtem Tier die Aktivität eines Lungendehnungsrezeptors, der während der Inspiration feuerte, auf Magnetband auf. Dann verwandelte er die aufgenommenen Signale in Reize und stimulierte damit die proximalen Stümpfe des Vagus. Dieser Vorgang beschleunigte die Atmung und stellte den ursprünglichen Rhythmus wieder her, wobei der Beginn jedes Bursts mit dem Übergang von Inspiration zu Expiration zusammenfiel. Die Atmung war noch bis zu 30 Sekunden nach Reizende beschleunigt.

Die Ergebnisse der von uns vorgenommenen Versuche bestätigen zunächst die Ergebnisse anderer Autoren, daß die Bereitschaft zu einer bestimmten Reaktion auf die Reizung und auch die Art der Reaktion selbst sich mit den Phasen des Atemzyklus ändert. Darüberhinaus zeigen unsere Versuche besonders deutlich, daß die Fähigkeit des bulbären, rhythmusbildenden Apparates unter Reizeinfluß die eine oder die andere respiratorische Phase auszulösen, das Ergebnis eines oszillierenden zentralen Zustandes ist. Testreize gaben uns die Möglichkeit, die unterschwellig vorhandene "inspiratorische" oder "expiratorische Tendenz", d.h. die Bereitschaft, die Gegenphase auszulösen, zu jedem Augenblick des Zyklus zu untersuchen.

- 4.2 Ein bulbärer Reiz, der früh-inspiratorisch gegeben noch leicht unterschwellig war, wurde überschwellig und beendete die Inspirationsphase abrupt und erstaunlich frühzeitig, nämlich bereits, wenn er mit dem Beginn der zweiten Hälfte der Inspiration angewendet wurde. Dies

bedeutet, daß offenbar die "Tendenzwende" zur Expiration schon eingesetzt hatte. Dies ähnelt den Befunden von COHEN (6), der allerdings nicht in der Medulla oblongata, sondern im rostralen Pons in der Region des Lemnicus lateralis und des Nucleus parabrachialis Reizungen vornahm. Seine Versuche führte er nicht an Kaninchen, sondern an Katzen durch. Hierbei fand er kraftvolle, exspirationsfördernde, gleichzeitig aber auch inspirationshemmende Effekte, die einen frühzeitigen Umschlag von Inspiration in Expiration bewirkten.

Ebenfalls an Katzen wendeten CLARK und VON EULER (5) Blähstöße von 0,2 bis 0,4 Sekunden Dauer an, die zusätzlich zu einem normalen Atemzug gegeben wurden. Hierbei wurden die Inspirationen vorzeitig beendet. Die vorhandene Volumenschwelle (Hering-Breuer-Schwelle) sank während der Inspirationen immer mehr ab, was in ähnlicher Weise eine zunehmende Bereitschaft zur Expirationsauslösung bedeutet. Auch KNOX (15) brach bei seinen Versuchen mit Blähstößen Inspirationen vorzeitig ab.

Die nach der elektrischen Reizung aufgetretene Rebound-Aktivität (Zunahme des Atemzugvolumens und der Inspirationsdauer) war schon von LARRABEE und HODES (17) als merkliche Verlängerung der Inspirationen beobachtet worden, wenn sie bei ihren Versuchen mit kurzen Reizserien vorübergehende Hemmungen erzeugt hatten. ELDRIDGE (8, 9) hatte bei seinen Versuchen an Katzen durch Reizung der Carotis-Sinus-Nerven und durch Erhöhen oder Erniedrigen von P_{CO_2} innerhalb der arteriellen Chemorezeptoren eine Steigerung der Atemfrequenz erreicht. Reizungen während der ersten Hälfte der Inspirationen waren von nur geringer Wirkung. Wurden sie jedoch während der zweiten Hälfte dieser Phase gegeben, führten sie zu einer Zunahme der Atemungsaktivität, die am größten war, wenn ca. 70% der Inspirationsdauer verstrichen war. Reize zu einem noch späteren Zeitpunkt führten zu einer Verlängerung sowohl von Inspiration als auch von Expi-

ration. Zu diesen, durch eine andere Technik und an anderen Versuchstieren gefundenen Ergebnissen - Verlängerung sowohl von Inspiration als auch von Expiration - fanden sich in den von uns durchgeführten Experimenten keine Parallele.

- 4.3 Intrabulbäre elektrische Reizung zu verschiedenen Zeitpunkten während Expiration bewirkten das Auftreten einer inspiratorischen Zuckung. Spätexpiratorische Reize verlängerten zusätzlich die Dauer der Expirationen. Bei ihren Versuchen an Kaninchen reizten CAMPORESI und ST.-AMBORGIO (4) die peripheren Stümpfe des Nervus phrenicus während der Expiration, wobei sie eine inspiratorische Aktivität bis zur Größe eines normalen Atemzugvolumens erreichten. Die Dauer der Expiration wurde um so länger, je später der Reiz gegeben wurde. Änderungen der Expirationsdauer und ein Phasenumschwung von Expiration zu Inspiration wurde bei Reizungen höherer Hirnstrukturen an Katzen von DUFFIN und HOCKMANN (7) beobachtet. Früh-expiratorische Reize in der grauen Substanz des ventralen Gyrus hippocampi erzeugten eine sofortige Hemmung der Entladung bulbärer expiratorisch tätiger Neurone. Nach Reizende waren sowohl die Expirationsdauer als auch die Tätigkeit der expiratorisch feuernden Neurone verlängert. ELDRIDGE (8,9) hatte seine im Kapitel 4.2 der vorliegenden Arbeit geschilderte Steigerung der Atemfrequenz an Katzen auch während der Expirationsphase vorgenommen. "Gewöhnlich erbrachte der Reiz während Expiration keine sofortige deutlich sichtbare inspiratorische Aktivität, jedoch waren bei einigen Tieren kleine Bursts von Potentialen des Phrenicusnerven zu beobachten. Reize in der ersten Hälfte der Expiration hatten keinen deutlichen Effekt, aber solche in der zweiten Hälfte bewirkten eine immer stärker werdende Verlängerung dieser Phase." Nur wenn der Reiz sehr spät in der Expiration gegeben wurde, kam es zu einer Verkürzung der Expiration, was auf der Auslösung der folgenden Inspiration beruhte. Diese Beobachtung konnte durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden.

4.4 Bei den Versuchen zum Kapitel 3.5 zur Abhängigkeit der Atmungseffekte von der Dauer der Reizserien bei intrabulbärer elektrischer Reizung wurde das Auftreten eines immer stärker werdenden expiratorischen Effektes bei zunehmender Reizserienlänge beobachtet. Ähnliche Ergebnisse erreichten PITTS (22) und auch MAGOUN und BEATON (20) an Katzen durch elektrische Dauerreizung der dorsalen Anteile der lateralen Formatio reticularis.

Wenn die Dauer expiratorischer Reizserien von 100 msec an stetig zunahm, so trat zunächst an den Atmungsparametern ein Effekt in der einen Richtung auf, der bemerkenswerterweise in einen Effekt der entgegengesetzten Richtung umschlug, wenn die Reizdauer gerade die normale Expirationsdauer erreichte. Ungleich zur inspiratorischen Reizung läßt sich hier also ein "Indifferenzpunkt" feststellen, d.h. es gibt einen Reiz, der gerade wieder unwirksam wird. Derartige Nulldurchgänge von Effekten sind bemerkenswert, weil sie ein Verschwinden der zentralen Bereitschaft, ein Umschalten der Atmungsphasen herbeizuführen, aufzeigen. Schon auf neuronalem Niveau zeigt es sich, daß Schwankungen der Erregbarkeit bestehen, wenn mittels spinaler Testreize die Spannungsschwelle für antidrome Auslösung von Aktionspotentialen gemessen wird. Inspiratorische (v. BAUMGARTEN und NAKAYAMA, (1); NAKAYAMA und v. BAUMGARTEN, (21)) und expiratorische respiratorische bulbäre Neurone sind am stärksten erregbar während der Entladung, aber am wenigsten erregbar unmittelbar nach der Entladung (FALLERT, persönliche Mitteilung). Es ist indessen nicht einfach, die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse im Licht derartiger neuronaler Mechanismen zu erklären.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An Kaninchen wurden intrabulbäre elektrische Reize zu verschiedenen Zeitpunkten während Inspiration bzw. Expiration appliziert. In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Reizserien während der Expiration zunehmend verlängert. Das Reizgebiet befand sich in den mittleren Anteilen der lateralen Formatio reticularis, 2,5 bis 3 mm tief in dorso-ventraler Richtung in Höhe des Hinterrandes des vierten Ventrikels.

1. Bei elektrischer intrabulbärer Reizung während Inspiration mit zeitlich fortschreitendem Reizeinsatz zu einem immer späteren Zeitpunkt bewirkten früh-inspiratorische Reize eine sofortige vorübergehende Hemmung der Zwerchfellaktivität. Die Atmung verlangsamte sich durch Inspirationsverkürzung. Reize, die nach ungefähr 30 bis 50% einer Kontrollinspirationsdauer gegeben wurden, brachen die Inspiration ab und verkürzten die folgende Expiration. Daher wurde die Atmung beschleunigt.
2. Die Reize während Expiration wurden in der gleichen Weise wie in 1. gegeben. Früh-expiratorische Reize bewirkten nach kurzer Latenz eine inspiratorische Zuckung. Die Atmungsfrequenz war durch leichte Verkürzung der Expiration etwas beschleunigt. Die bei früh-expiratorischer Reizung aufgetretene inspiratorische Zuckung konnte auch im Zustand von anhaltender Lungenblähung bzw. Lungenkollaps nachgewiesen werden.
3. Reize mit zunehmender Serienlänge wurden zu Expirationsbeginn gegeben. Die anfangs zu beobachtende Atmungsbeschleunigung durch Verkürzung von Inspiration und Expiration und die Anhebung der Inspirationsendlage verschwanden zu dem Zeitpunkt, wo ca. 120% einer ungereizten Kontrollexpirationsdauer erreicht

wurden. Hier konnte man einen deutlichen Umschlagpunkt der Effekte erkennen. Ab diesem Zeitpunkt ergaben sich folgende Effekte: Atmungsverlangsamung durch Verlängerung der Phasen und ein Absinken der Inspirationsausgangslage hin zu aktiven Expirationen, wenn die Reizserie die Länge von ca. einer Kontrollexpiration erreichte. Die Inspirationsendlage blieb leicht angehoben.

6. LITERATUR

- 1) v. BAUMGARTEN, R. und NAKAYAMA, S. :
Spontane und reizbedingte Änderungen der antidromen Erregbarkeit von bulbären respiratorischen Nervenzellen der Katze.
Pflügers Archiv, 281, 245-258, 1964
- 2) BERGMANN, F., LEIBOWITZ, U. and KORCZYN, A.D. :
Respiratory responses to brain stem stimulation.
J. neurol. Sci., 3, 217-228, 1966
- 3) BOYED, T.E. and MAASKE, C.A. :
Vagal inhibition of inspiration and accompanying changes of respiratory rhythms.
J. Neurophysiol. 2, 533-542, 1939
- 4) CAMPORESI, E. and SANT-AMBROGIO, G. :
Influences on the respiratory rhythm originating from the lungs and the chest wall.
Pflügers Archiv, 324, 311-318, 1971
- 5) CLARK, F.J. and van EULER, C. :
On the regulation of depth and rate of breathing.
J. Physiol. (Lond.) 222, 267-295, 1972
- 6) COHEN, M.I. :
Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation.
J. Physiol. (Lond.), 217, 133-158, 1971
- 7) DUFFIN, J. and HOCKMANN, C.H. :
Limbic forebrain and midbrain modulation and phase-switching of expiratory neurons.
Brain Research, 39, 235-239, 1972

8) ELDRIDGE, F.L. :

The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotis sinus nerve stimulation.

J. Physiol. (Lond.), 222, 297-318, 1972 a

9) ELDRIDGE, F.L. :

The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotis body receptor stimulation.

J. Physiol. (Lond.), 222, 319-333, 1972 b

10) FALLERT, M. :

Atemungseffekte bei intermittierender elektrischer Reizung der Medulla oblongata zu verschiedenen Zeitpunkten des Atemzyklus beim Kaninchen.

Experientia, 29, 1513-1515, 1973

11) FALLERT, M. :

Inspiratory inhibition and rebound activation caused by intermittent bulbar and afferent vagal stimulation in the rabbit.

Pflügers Archiv, 348, 167-184, 1975

12) FALLERT, M. and CORINTH, G. :

A device to trigger automatically electrical stimulation on the background of variable lung inflation in the rabbit.

Pflügers Archiv, 357, 139-143, 1975

13) FALLERT, M. and SPILLMANN, Ch. :

Inspiratory inhibition and rebound activation elicited by intermittent electrical stimulation in various states of pulmonary afferent vagal excitation.

Pflügers Archiv, 357, 123-138, 1975

14) KARCZEWSKI, W. :

Udział nerwu błędnego w regulacji oddychania.

Postępi higieny i Medycyny Doswiadczałnej, 19, 507-569, 1965

- 15) KNOX, C.K. :
Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat.
J. Neurophysiol., 36, 284-295, 1967
- 16) KORCZYN, A., BERGMANN, F., and LEIBOWITZ, U. :
Effects of brain stem transections on respiratory responses of electrical stimulation of the medulla oblongata.
Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 22, 590, 1967
- 17) LARRABEE, M. and HODES, R. :
Cyclic changes in the respiratory centres revealed by the effects of afferent impulses.
Amer. J. Physiol., 155, 147-164, 1948
- 18) LUMSDEN, T. :
Observations on the respiratory centres in the cat.
J. Physiol. (Lond.), 57, 153-160, 1923 a
- 19) LUMSDEN, T. :
Observations on the respiratory centres.
J. Physiol. (Lond.), 57, 354-367, 1923 b
- 20) MAGOUN, H.W. and BEATON, L.E. :
Respiratory responses from stimulation of the medulla of the cat.
Amer. J. Physiol., 134, 186-191, 1941
- 21) NAKAYAMA, S. und von BAUMGARTEN, R. :
Lokalisierung absteigender Atmungsbahnen im Rückenmark der Katze mittels antidromer Reizung.
Pflügers Archiv, 281, 231-244, 1964
- 22) PITTS, R.F. :
The differentiation of respiratory centers.
Amer. J. Physiol., 134, 192 a - 201, 1941

23) RIJLANT, P. :

Le contrôle réflexe des neurons inspireurs par les sensibites vagale et sino carotidienne.

C.R. Soc. Biol. (Paris), 155, 147-164, 1941

24) RIJLANT, P. :

Contribution à l'étude des variations du contrôle réflexe de la respiration de l'activité resparatoire par les fibres sensibles du nerf vague.

Arch. Internat. Pharmacodyn, 69, 45-113, 1943

25) RIJLANT, P. :

Contribution à l'étude du contrôle réflexe de la respiration.

Bull. Acad. roy. Med. Belg. Ser. VI, 7, 58-107, 1942

26) WYSS, O.A.M. :

L'interpretation du pneumogramme concernant les modifications du type resparatoire.

Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1, 301-324, 1943

27) WYSS, O.A.M. :

Die nervöse Steuerung der Atmung, Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und der experimentellen Pharmakologie,

54, Berlin-Göttingen-Heidelberg : Springer-Verlag, 1964, 1. Auflage, 1-479

LEBENS LAUF

Name : Günter Maneck
Geburtsdatum : 18.08.1946
Geburtsort : Ihme /Hannover
Eltern : Arno Maneck, Ministerialdirigent,
Eva Maneck, geb. Galli, Ärztin
Eheschließung : 16.5.1975 mit Renate Maneck, geb. Wolf,
Diplom-Kauffrau

Schulbesuch :

1. 4.53-31. 3.1957 Volksschule, Diesterweg-Schule in Wiesbaden
1. 4.57-31. 8.1959 Gutenberggymnasium in Wiesbaden
1. 9.59-30. 6.1960 Deutsche Schule in Addis Abeba, Äthiopien
1. 7.60-30.10.1966 Gutenberggymnasium in Wiesbaden
2.11.1966 Reifeprüfung

1. 1.67- 2. 1.1969 Wehrdienst bei der deutschen Bundeswehr
Abschluß: Leutnant der Reserve

Hochschulausbildung :

16.4.1969 Immatrikulation an der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, Fach: Zahnmedizin
5.2.1971 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
2.2.1974 Zahnärztliche Vorprüfung
1.3.1975 Erhalt eines Arbeitsplatzes und eines Themas
für die Doktorarbeit am Physiologischen
Institut der Universität Mainz
22.11.1976 Zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungs-
ausschuß in Mainz
8.12.1976 Approbation als Zahnarzt
1.12.76-30.11.1978 Zahnärztlicher Mitarbeiter in der Praxis von
Zahnarzt E. Erdmann in Offenbach
seit 1.12.1978 Niedergelassen als Zahnarzt in Frankfurt

